

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DOT/EP 99 / 10350



99/868961

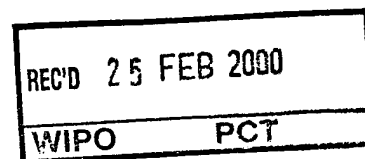
EPO - Munich

63

04. Feb. 2000

EP 99 / 10350  
4

**Bescheinigung**



Herr Hassan J o m a a in Gießen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von Bisphosphonaten zur Prophylaxe und zur Behandlung von infektiösen Prozessen"

am 23. Dezember 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/66 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 26. Januar 2000

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

Zeichen: 198 59 668.5

Werner

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Verwendung von Bisphosphonaten zur Prophylaxe und zur Behandlung von infektiösen Prozessen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Bisphosphonaten als Arzneimittel zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.

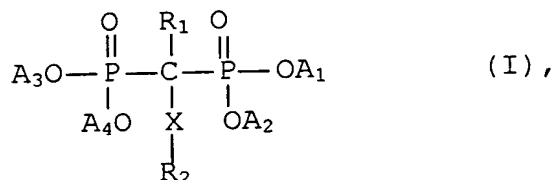
Die Verwendung von Bisphosphonsäuren und einigen ihrer Derivate in Arzneimitteln ist bereits bekannt. Bislang ist die mikrobiostatische Wirksamkeit der Bisphosphonsäuren (DE 3 611 522), ihre Wirksamkeit bei der Behandlung von Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels (DE 2 534 390, DE 2 534 391, DE 3 334 211, DE 3 434 667, DE 2 745 083), die cytostatische Wirksamkeit (DE 3 425 812), ihre lipidsenkende Wirksamkeit (Arzneimittelforschung 46, 759-62) und ihre Fähigkeit, Immunzellen zu stimulieren (WO 97/38 696), bekannt.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die eine starke Wirksamkeit besitzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die universell bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten als auch eine fungizide, bakterizide und herbizide Wirkung bei Pflanzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung von Bisphosphonsäuren. Als Bisphosphonsäuren und deren Derivate werden solche der allgemeinen Formel



eingesetzt, worin

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Metallen der 1., 2. und 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertem und unsubstituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

X, das auch wegfallen kann, aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylen, Alkenylen und Hydroxyalkylen besteht,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, OH, -NH<sub>2</sub>, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubsti-

tuiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und  $-SR_3$ , Cl und  $-NR_3R_4$  besteht, worin  $R_3, R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, OH, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl und substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Amide, Ester sowie Salze der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl,

Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl ( z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Car-

boxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyl zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toly, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyle (z.B. Phenylcarbamoyle, Naphthylcarbamoyle etc.);

Arylglyoxyloyle (z.B. Phenylglyoxyloyle etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophen-yl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophen-yl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

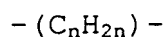
„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

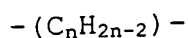
Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel





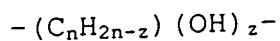
wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt sind Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylen-gruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

Zu „Hydroxyalkylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei ein oder mehrere ausgewählte Kohlenstoffatome mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, für die  $z \leq n$  gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-

Hydroxy-ethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetra-methylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltri-methylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen.

„Heterocyclischer Rest“ ist vorzugsweise ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.).

Als besonders wirksam haben sich die Bisphosphonsäuren  
Amino-hydroxy-methyliden-bisphosphonsäure (AMP),  
2-Amino-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonsäure (AEP),  
3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure (Pamidronsäure),  
4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure (Alendronsäure),  
6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure (AHP),  
Amidinomethylen-bisphosphonsäure (AIMP),  
3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure (Ibandronsäure),  
2-(3-Pyridinyl)-1-hydroxyethyliden-bisphosphonsäure (Risedronsäure),  
1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethyliden-1,1-bisphosphonsäure (Zoledronsäure),  
Cycloheptylaminomethylen-diphosphonsäure (Cimadronsäure),

4-Chlorphenyl-thiomethylen-1,1-bisphosphonsäure (Tiludronsäure) sowie deren Derivate erwiesen.

Die Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind insbesondere gegen die folgenden einzelligen Parasiten (Protozoen) wirksam, gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaprophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes,

Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces,

Bakterien der Gattung *Corynebacterium*, insbesondere die Arten *Corynebacterium diphtheriae* und *Corynebacterium pseudotuberculosis*,

Bakterien der Familie *Mycobacteriaceae*, der Gattung *Mycobacterium*, insbesondere die Arten *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium avium*,

Bakterien der Familie *Chlamydiaceae*, insbesondere die Spezies *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia psittaci*,

Bakterien der Gattung *Listeria*, insbesondere die Art *Listeria monocytogenes*,

Bakterien der Art *Erysipelthrix rhusiopathiae*,

Bakterien der Gattung *Clostridium*,

Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*,

Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*,

Bakterien der Gattung *Brucella*,

Bakterien der Gattung *Bordetella*,

Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*,

Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*,

Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*,

Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*,

Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus,

Damit eignen sich Bisphosphonsäuren und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararanschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospiren bei Mensch und Tier, Syphilis, Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, Moraxella-Keratokonjunktivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombination mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazina-

mid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren,

Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren,

Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren,

Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8,

Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren,

Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren,

Calciviridae: Hepatitis-E-Viren,

Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren,

Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, , Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus,

Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus,

Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren,

Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus,

Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomatitisvirus,

Coronaviridae: Coronaviren,

Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus,

Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus,

Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämie-Virus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, Alle HI-Viren,

Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus, Slow-virus-Infektionen, Prionen, Onkoviren, Leukämie-Viren,

Die erfindungsgemäßen Bisphosphonate sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorganen verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumoni-

en), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagisches Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria Parasiten in Blutkulturen bestimmt.



Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterienwachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen, können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden die entsprechenden Modelle angewendet.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in vitro Meßsystemen zeigen, werden in in vivo Modellen weiter untersucht. Die antiparasitäre, antivirale, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Das Screening nach herbizider Aktivität wird mittels Algensystemen und Messung der Isoprenemission von Pflanzen unter Standardbedingungen bestimmt.

Die Mittel können in Kombination mit anderen Mitteln mit antiviralen Eigenschaften eingesetzt werden.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit

und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bento-

nite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte

Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Bisphosphonsäuren und ihre Derivate der Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei

Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

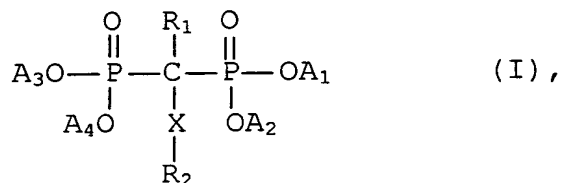
Die notwendige Menge der einzelnen Derivate zur Erzielung des gewünschten Effektes unterscheiden sich sehr stark. Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Bisphosphonate der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,005 bis etwa 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,002 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Bei der Behandlung von Tieren können die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

# Patentansprüche

## 1. Verwendung von Bisphosphonsäuren der allgemeinen Formel

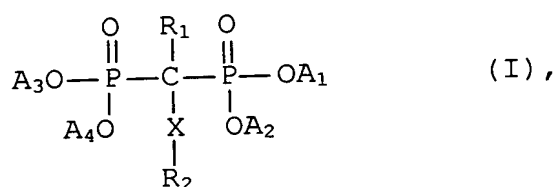


worin

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Metallen der 1., 2. und 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertem und unsubstituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, X, das auch wegfallen kann, aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylen, Alkenylen und Hydroxyalkylen besteht, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, OH, -NH<sub>2</sub>, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und -SR<sub>3</sub>, Cl und -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> besteht, worin

$R_3, R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, OH, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl und substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Amiden, Estern sowie Salzen der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden, zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.

## 2. Verwendung von Bisphosphonsäuren der Formel (I),



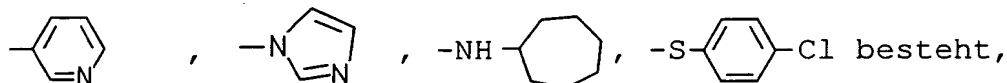
worin

$A_1, A_2, A_3, A_4$ , die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, den Metallen der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, substituiertem und unsubstituier-

tem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, X, das auch wegfallen kann, aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl,  $(CH_2)_{0-6}$ , insbesondere  $(CH_2)_{1-5}$  und Amidino besteht,

$R_1$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, OH,  $NH_2$ ,  $-CH_3$  besteht, und

$R_2$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  $-NH_2$ ,  $-N \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3 \end{matrix}$ ,



zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.

### 3. Verwendung nach Anspruch 2,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Bisphosphonate aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Amino-hydroxy-methyliden-bisphosphonsäure,

2-Amino-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonsäure,

3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure,

4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure,

6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure,

Amidinomethylen-bisphosphonsäure,

3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure,

2-(3-Pyridinyl)-1-hydroxyethyliden-bisphosphonsäure,

1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethyliden-1,1-bisphosphonsäure,

Cycloheptylaminomethylendiphosphonsäure,



M 04.02.00

- 24 -

4-Chlorphenyl-thiomethylen-1,1-bisphosphonsäure sowie deren Derivaten besteht.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren, Pilze und ein- oder mehrzellige Parasiten.
5. Verwendung nach Anspruch 4 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
6. Verwendung nach Anspruch 4 zur Behandlung von Infekten, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies

*Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*, Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*, Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicidas*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, und Bakterien der Gattung *Dermatophilus* besteht.

7. Verwendung nach einem der Anspruch 4 zur Behandlung von Infekten, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung *Parvoviridae*, insbesondere *Parvoviren*, *Dependoviren*, *Densoviren*, Viren der Gattung *Adenoviridae*, insbesondere *Adenoviren*, *Mastadenoviren*, *Aviadenoviren*, Viren der Gattung *Papovaviridae*, insbesondere *Papovaviren*, insbesondere *Papillomaviren* (sogenannte Warzenviren), *Polyomaviren*, insbesondere *JC-Virus*, *BK-Virus*, und *Miopapovaviren*, Viren der Gattung

11.04.02.00

- 26 -

Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Vari-  
zellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus,  
Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpes-  
virus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviri-  
dae, insbesondere Pockenviren, Orthopox- Parapox-, Mollu-  
scum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxvi-  
ren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisvi-  
ren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-  
Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-  
Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtli-  
che Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-  
Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbeondere Picor-  
naviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Cocksackie-  
viren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus,  
Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere  
Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbeson-  
dere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung To-  
gaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren,  
Pestiviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae,  
insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Vi-  
ren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzavi-  
ren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Pa-  
ramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus,  
Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere  
Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomati-  
tisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Co-  
ronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere  
Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus,  
Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren,  
lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Re-  
troviridae, insbesondere Retroviren, alle HTL-Viren, huma-  
nes T-cell Leukämie-Virus, Oncornaviren, Spumaviren, Lenti-  
viren, alle HI-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbe-

11 04 02 00

- 27 -

sondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämie-Viren besteht.

8. Verwendung in einem pharmazeutischen Präparat zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von infektiösen Prozessen, die durch Bakterien, Pilze, Viren oder Parasiten hervorgerufen werden, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat eine Verbindung gemäß der Formel (I) entsprechend Anspruch 1 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.

M 04.02.00

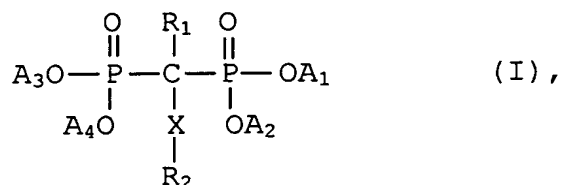
- 28 -

Hassan Jomaa, Gießen

15429

# Zusammenfassung

Verwendung von Bisphosphonsäuren der allgemeinen Formel



zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.



1  
2